

YURI ROCHA DOS SANTOS FONTES

**AVALIAÇÃO TESTICULAR EM LACTENTES COM SÍNDROME DA
INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Medicina do Campus Prof.
Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para obtenção do
Bacharelado em Medicina.

**Orientadora: Dra. Adriana Barbosa de Lima
Fonseca**

LAGARTO – SE

2019

YURI ROCHA DOS SANTOS FONTES

**AVALIAÇÃO TESTICULAR EM LACTENTES COM SÍNDROME DA
INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Departamento de Medicina do Campus Prof.
Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial para obtenção do
Bacharelado em Medicina.

**Orientador(a): Dra. Adriana Barbosa de
Lima Fonseca**

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a):

1º Examinador:

2º Examinador:

PARECER

RESUMO

Objetivo: Este estudo objetiva descrever resultados da avaliação testicular ultrassonográfica de meninos nascidos com Síndrome da Zika Congênita (SZC) acompanhados no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, quanto à presença ou ausência de atrofia testicular e de criptorquidia, e determinação dos volumes testiculares dos sujeitos avaliados.

Método: É um estudo transversal descritivo realizado no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, com meninos de idade entre 2 e 3 anos portadores da SZC. O volume testicular, a criptorquidia e a atrofia testicular foram determinados através de ultrassonografias de saco escrotal realizadas por médico radiologista do Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe. Os resultados foram tabelados para posterior análise estatística.

Resultados: Dos 22 meninos avaliados, 9 deles (41%) foram classificados como possuidores de criptorquidia uni ou bilateral; 13 (59%) possuíam testículos tópicos em saco escrotal. A prevalência de atrofia testicular foi de 73%, incluindo atrofia uni ou bilateral. O volume testicular médio foi de 0,52mL.

Conclusões: Este estudo mostrou altas prevalências de atrofia testicular e criptorquidia em meninos com SZC, superiores às descritas em literatura científica preexistente em sujeitos saudáveis. Não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre a SZC e a atrofia testicular, sendo necessários estudos adicionais que estabeleçam essa relação de causa e efeito, assim como estudos prospectivos que avaliem volume testicular e hipofertilidade a longo prazo.

Palavras-chave: Criptorquidismo; Zika vírus; infecção pelo Zika vírus; doenças testiculares.

ABSTRACT

Objectives: The present study intends to describe the results of the ultrasonographic evaluation of the scrotum in children born with Congenital Zika Syndrome (CZS) followed at the Microcephaly Clinic of the Teaching Hospital of the Federal University of Sergipe, for the presence or absence of testicular atrophy and cryptorchidism and testicular volume of the subjects.

Methods: This is a cross-sectional descriptive study conducted at the Microcephaly Clinic of the Teaching Hospital of the Federal University of Sergipe, with boys between 2 and 3 years of age with CZS. The testicular volume, the presence of cryptorchidism and testicular atrophy were determined by ultrasonographic imaging of the scrotum performed by a radiologist physician of the Teaching Hospital of the Federal University of Sergipe. The results were then organized for statistic analysis.

Results: Of the 22 boys, 9 (41%) were classified as having bilateral or unilateral cryptorchidism; 13 (59%) had their testis inside the scrotum, in its normal position. The prevalence found of testicular atrophy was 73%, including unilateral or bilateral cases. The mean testicular volume was 0,52mL.

Conclusions: This study has shown high prevalences of testicular atrophy and cryptorchidism among children with CZS, in superior numbers than showed in available literature in healthy subjects. It was not possible to establish a correlation between CZS and testicular atrophy, and more studies are needed to establish a relation of causality between these two conditions; also, prospective studies are needed to evaluate the progression over longer periods of time of testicular atrophy and hypofertility.

Key-words: Cryptorchidism; Zika virus; Zika virus infection; testicular disease.

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2 ARTIGO.....	10
3 REFERÊNCIAS	21
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA	22
ANEXO B – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	31

1 REVISÃO DA LITERATURA

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivírus de RNA de fita simples, distribuído atualmente por todo o globo. O ZIKV está dentro do grupo dos arbovírus (*arthropod-borne viruses*), uma classificação não taxonômica, ao lado de outros agentes de relevância epidemiológica e sanitária, como o vírus da febre amarela, o vírus da dengue e os vírus causadores das encefalites de Saint Louis, Japonesa e do Oeste do Nilo¹.

O ZIKV é transmitido a seres humanos primariamente através de mosquitos do gênero *Aedes* infectados. Durante surtos ou epidemias causadas pelo ZIKV, a transmissão direta homem-homem provou desempenhar papel fundamental, através de diversas secreções corporais possivelmente infectantes¹. No homem, foram demonstradas partículas virais do ZIKV no sangue, saliva, sêmen, líquido, líquido amniótico, leite materno e urina; estas mesmas partículas virais foram isoladas de tecidos cerebrais e placentários^{1,2}. A transmissão através da transfusão sanguínea foi uma possibilidade aventada a partir da detecção de partículas virais em bolsas de sangue provenientes de doadores assintomáticos².

De forma inédita, Guedes et al (2017)³ conseguiram, após inocular ZIKV em mosquitos *Culex quinquefasciatus*, o principal mosquito urbano no Brasil, recuperar partículas virais das glândulas salivares dos mosquitos, apontando para uma preocupante participação desse vetor no ciclo do ZIKV, pelo menos em momentos de surto epidêmico da doença. Os mesmos autores ressaltam ainda que na China observou-se que mosquitos *Culex* infectados transmitiram o ZIKV a camundongos, e ainda que o vírus foi identificado em amostras de *Culex* capturados no Recife. Guedes et al (2017)³ foram pioneiros em isolar de mosquitos *Culex* o ZIKV e sequenciar parcialmente o genoma do patógeno a partir dessas amostras.

Os sintomas da síndrome viral causada pelo ZIKV surgem em apenas 20% das infecções³, sendo a grande maioria dos casos assintomática. O período de incubação do vírus é de cerca de 3 a 12 dias². Quando há sintomatologia, o quadro viral agudo é inespecífico, com febre, *rash* cutâneo, mialgias, artralgias e conjuntivite¹. Em uma minoria dos casos, é relatada a evolução clínica com a síndrome de Guillain-Barré, e, no caso da transmissão materno-fetal, pode haver o surgimento de microcefalia e outras anormalidades, fato responsável pela grande importância epidemiológica que o ZIKV ganhou nos últimos anos².

A microcefalia é por si só causa de vários distúrbios neurológicos na criança, como atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, distúrbios de linguagem e de movimento, entre outros¹. Além disso, a microcefalia não é a única alteração encontrada na doença causada pela

transmissão vertical do ZIKV; nesse quadro, pode-se encontrar anormalidades articulares como a artrogripose e acometimentos cerebrais, como calcificações intracranianas, ventriculomegalia, hidrocefalia, anormalidades histológicas como a lisencefalia e distúrbios de migração neuronal¹. Segundo Alvarado et al (2017)⁴, podemos encontrar, na patologia que foi chamada Síndrome da Zika Congênita (SZC), anormalidades musculoesqueléticas, oculares, a já mencionada artrogripose, entre outras. Dentro das alterações do trato geniturinário, aponta-se a criptorquidia bilateral e a hipospádia⁴.

É possível notar de forma clara que a SZC está relacionada a um conjunto de malformações congênitas potencialmente graves, demonstrando que a embriopatia está longe de acometer somente o sistema nervoso central e que a microcefalia constitui apenas um sinal clínico da síndrome. Embora a microcefalia tenha sido o achado mais veiculado nos diversos meios de comunicação e mesmo em publicações científicas, faz parte de uma ampla gama de danos neurológicos severos, e, provavelmente, é deles consequência. De fato, Alvarado et al (2017)⁴ apontam que a gravidade e a apresentação da SZC são muito variáveis, e que o rastreio dos casos somente pelo ponto de corte para microcefalia seria de sensibilidade insuficiente para detectar todos os casos de SZC. Em seu trabalho, França et al (2016)⁵ relatam que 1 em cada 5 recém-natos com a SZC, confirmada ou provável, teriam perímetro cefálico dentro dos valores de referência.

Dentro dos múltiplos possíveis acometimentos em sistemas e órgãos relatados na SZC, destacaram-se os acometimentos cerebral e gonadal. Relata-se em trabalhos científicos a persistência do vírus no sêmen de homens adultos, por exemplo, mesmo 6 meses após a infecção⁶. Em outro estudo publicado por Nicastrì et al (2016)⁷, RNA de ZIKV foi detectado no sêmen de homem de 30 anos de idade, também em período de 180 dias após a infecção pelo ZIKV durante viagem de poucos dias ao Haiti.

Os testículos são o principal componente do sistema reprodutor masculino, sendo o palco dos processos de espermatogênese e de síntese de andrógenos, notadamente a testosterona. Histologicamente, os testículos podem ser divididos em dois compartimentos físicos e funcionais distintos: a região intersticial, composta primariamente pelas células de Leydig, produtoras de testosterona, e os túbulos seminíferos, formados pelas células de Sertoli e espermatogônias em desenvolvimento⁸. As células de Sertoli são as responsáveis pela espermatogênese.

Há em alguns poucos importantes locais do corpo humano um isolamento físico dos tecidos à penetração de fatores específicos presentes na corrente sanguínea. Os testículos são um desses locais, e o isolamento em questão, a chamada barreira hematotesticular. Essa

barreira ocorre graças à união de diversos mecanismos fisiológicos, como *gap junctions* formadas pela adjacência de células de Sertoli vizinhas; as junções são compostas por proteínas como ocludinas, claudinas, entre outras⁸, que promovem uma adesão efetiva e protetora contra a penetração de fatores humorais e de células de defesa. A barreira hematotesticular tem importância dramática na espermatogênese por impedir o ataque imunológico do organismo às suas espermatogônias, de conteúdo nuclear diferente do das células somáticas em todas as outras partes do corpo.

Em seu estudo, Sheng et al (2017)⁸ infectaram camundongos deficientes em receptores *interferon* alfa/beta e gama com ZIKV (linhagem CAS-ZK01) para estudo posterior da evolução da infecção nos testículos desses animais. Obtiveram na maioria dos camundongos sintomas iniciais como prostração, bradicinesia e perda de peso, e a partir do 5º dia pós-infecção (dpi) obtiveram sinais de acometimento do sistema reprodutor, como edema perineal, espermatorreia, e em uma minoria, necrose do escroto. À dissecação, hemorragia testicular e edema foram encontrados. Relataram ainda diminuição dos níveis de di-hidrotestosterona séricos, percebidos no 8º dpi, e altos títulos de RNA do ZIKV em diversos tecidos corporais dos camundongos: as maiores contagens obtidas foram precisamente nos testículos, deixando em segundo lugar as contagens nos cérebros dos animais. À análise histopatológica, no 8º dpi os testículos apresentavam desarranjo estrutural dos túbulos seminíferos e infiltrado inflamatório. Sheng et al (2017)⁸ ainda descrevem diminuição da expressão gênica de ocludinas e claudinas, entre outras, sugerindo lesão da barreira hematotesticular.

Em publicação que também utilizou um modelo de infecção pelo ZIKV em murinos (camundongos *Ifnar-1*), conduzido por Uraki et al (2017)⁹, demonstrou-se altos títulos de RNA do ZIKV nos testículos dessas amostras, mesmo 21 dias após a infecção experimental pelo vírus, quando o RNA viral já era indetectável na corrente sanguínea. Uraki et al (2017)⁹ também descrevem, no 21º dpi, atrofia testicular e níveis reduzidos de testosterona, e através de técnicas de imuno-histoquímica relatam que, em seu trabalho, a principal célula alvo para o ZIKV foram as células de Leydig. No 35º dpi, quando o RNA do ZIKV já era indetectável no epidídimo dos murinos (onde os autores haviam obtido os maiores títulos de RNA viral), permanecia em alguns animais a atrofia testicular, sugerindo hipofertilidade e diminuição crônica da produção de testosterona, e os pesquisadores hipotetizaram a possibilidade desses mesmos desfechos em homens infectados pelo ZIKV. Não se descarta a possibilidade de recuperação total ou parcial dos tecidos acometidos com intervalos de tempo maiores⁹.

A criptorquidia é uma condição caracterizada pela descida incompleta dos testículos até a bolsa escrotal, sua localização final, podendo ser esse evento uni ou bilateral¹⁰. Shoukry

et al (2015)¹¹ ainda acrescentam que nessa condição os testículos poderão estar em qualquer posição do seu percurso normal, que inicia no retroperitônio e finda no saco escrotal. Os testículos ectópicos ocorrem, portanto, quando há localização anômala das gônadas, fora de seu trajeto natural. A criptorquidia ocorre com frequências variáveis em diferentes estudos; nos recém-natos a termo do sexo masculino são descritos valores de 1-1,8%¹⁰, chegando a 3-9%¹². Está relacionada com condições como infertilidade e câncer testicular, que aumentam conforme maior o tempo de localização anômala ou criptorquídica.

Varela-Cives et al (2015)¹⁰ destacam a utilidade e confiabilidade do volume testicular e níveis hormonais séricos de testosterona como parâmetros para avaliação da espermatogênese e fertilidade. Em seu estudo também descreveram expressiva diminuição do volume testicular, avaliado através de ultrassonografia (USG) de saco escrotal, no testículo criptorquídico, quando comparado à gônada contralateral de localização normal, indicando que o posicionamento fisiológico dos testículos é fundamental para manutenção de sua homeostase, de suas funções orgânicas e do seu volume.

Para avaliar a utilidade e a acurácia da USG de saco escrotal dentro do contexto clínico da criptorquidia e como ferramenta auxiliar à definição de conduta cirúrgica, Shoukry et al (2015)¹¹ publicaram relato com resultados desanimadores, no qual concluem que a USG possui baixas sensibilidade e especificidade na determinação da presença de testículos quando estes não são palpáveis em saco escrotal ou canal inguinal. Entretanto, no contexto da infertilidade masculina, a USG de saco escrotal desempenha papel central na avaliação de volume e arquitetura testiculares^{12,13}. Nesse cenário é um exame seguro, confiável, não invasivo e com alta reprodutibilidade, capaz de detectar múltiplas anormalidades relevantes para a determinação da infertilidade masculina¹³, especialmente quando são avaliados de forma conjunta os parâmetros de volume testicular e arquitetura ecográfica, sobretudo em testículos de pequeno volume¹².

2 ARTIGO

Avaliação testicular em lactentes com a Síndrome da Infecção Congênita pelo vírus Zika

Título abreviado: Avaliação Testicular na SZC

Autores:

- 1 - Yuri Rocha dos Santos Fontes, graduando em Medicina pela Universidade Federal de Sergipe. Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Barbosa de Lima Fonseca, docente na mesma instituição.
- 2 - Instituição de ensino do autor e orientadora: Universidade Federal de Sergipe.
- 3 - E-mail: yuri.rfontes@hotmail.com.
- 4 - Currículo Lattes de Yuri Rocha dos Santos Fontes: <http://lattes.cnpq.br/4840570929135728>. Currículo Lattes da Dr^a. Adriana Barbosa de Lima Fonseca: <http://lattes.cnpq.br/3751914694542587>.

Conflito de interesse: Nenhum conflito de interesse a ser declarado pelo autor.

Autor para correspondência: Yuri Rocha dos Santos Fontes; Rua Leonel Curvelo, número 117, apartamento 901; Celular: (79) 98859-2513; E-mail: yuri.rfontes@hotmail.com

Contagem total das palavras do texto: 2338 palavras.

Contagem total das palavras do resumo: 228 palavras.

Número de tabelas e figuras: 2 tabelas.

Author agreement:

Lagarto, 22 de Maio de 2019.

Título do manuscrito: Avaliação Testicular em lactentes com Síndrome da Infecção Congênita pelo vírus Zika.

Os autores do artigo acima asseguram que:

- a) O artigo é original.
- b) Nunca foi publicado e não será publicado em outra revista.
- c) Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica.
- d) Todos os autores leram e aprovaram a versão final.
- e) Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.
- f) Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito.
- g) Reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais quando o artigo for publicado.

Yuri Rocha dos Santos Fontes.

Resumo

Objetivo: Este estudo objetiva descrever resultados da avaliação testicular ultrassonográfica de meninos nascidos com Síndrome da Zika Congênita (SZC) acompanhados no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, quanto à presença ou ausência de atrofia testicular e de criptorquidia, e determinação dos volumes testiculares dos sujeitos avaliados.

Método: É um estudo transversal descritivo realizado no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, com meninos de idade entre 2 e 3 anos portadores da SZC. O volume testicular, a criptorquidia e a atrofia testicular foram determinados através de ultrassonografias de saco escrotal realizadas por médico radiologista do Hospital Universitário – Universidade Federal de Sergipe. Os resultados foram tabelados para posterior análise estatística.

Resultados: Dos 22 meninos avaliados, 9 deles (41%) foram classificados como possuidores de criptorquidia uni ou bilateral; 13 (59%) possuíam testículos tópicos em saco escrotal. A prevalência de atrofia testicular foi de 73%, incluindo atrofia uni ou bilateral. O volume testicular médio foi de 0,52mL.

Conclusões: Este estudo mostrou altas prevalências de atrofia testicular e criptorquidia em meninos com SZC, superiores às descritas em literatura científica preexistente em sujeitos saudáveis. Não foi possível estabelecer uma relação de causalidade entre a SZC e a atrofia testicular, sendo necessários estudos adicionais que estabeleçam essa relação de causa e efeito, assim como estudos prospectivos que avaliem volume testicular e hipofertilidade a longo prazo.

Palavras-chave: Criptorquidismo; Zika vírus; infecção pelo Zika vírus; doenças testiculares.

Introdução

A infecção pelo vírus Zika (ZIKV) ganhou grande repercussão no Brasil e no mundo após epidemia da doença em 2015 no país. Teve especial importância por seu impacto epidemiológico a síndrome congênita da infecção pelo ZIKV, chamada Síndrome da Zika Congênita¹ (SZC), ocorrida em uma fração expressiva dos casos em gestantes, gerando fetos com comprometimentos multissistêmicos graves. Na embriopatia causada pela SZC, relataram-se anormalidades de diversos sistemas, especialmente o neurológico, musculoesquelético e geniturinário.

No Estado de Sergipe, houve um total de 385 casos prováveis de infecção pelo ZIKV, no período compreendido entre os anos de 2015 e 2017, segundo boletim epidemiológico divulgado pelo Ministério da Saúde². Foram notificados em Sergipe, nesse mesmo período, 55 casos prováveis de infecção pelo vírus Zika em gestantes². Estima-se que esse número seja expressivamente maior, já que a grande maioria dos casos da doença é assintomática.

A gravidade do quadro contrasta com o que se conhecia até então sobre a infecção em adultos causada pelo ZIKV, uma arbovirose causadora, em 20% das vezes, de quadro viral agudo inespecífico que inclui sintomas como febre, *rash* cutâneo, artralgias e mialgias³. A ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré já havia sido relatada em outros países³, em uma minoria dos casos de infecções em adultos. Destaca-se a capacidade do ZIKV de ser eliminado em várias secreções corpóreas humanas, incluindo urina, saliva, secreções genitais e sêmen, líquido amniótico, líquido e leite materno; o vírus também foi isolado de amostras de tecidos cerebrais e placentários e em bolsas de sangue provenientes de doadores assintomáticos⁴. Descreveu-se a capacidade do ZIKV de completar o seu ciclo e ser transmitido pela picada de mosquitos da espécie *Culex quinquefasciatus*⁵, um mosquito urbano endêmico no Brasil, derrubando a crença de que o vírus possui como vetores apenas os mosquitos *Aedes*.

A microcefalia obteve grande destaque midiático, e mesmo científico, como principal característica clínica encontrada nos fetos portadores de SZC. Esse sinal é, entretanto, apenas manifestação de uma neuropatia mais abrangente, que pode incluir em diferentes graus ventriculomegalia, lisencefalia, distúrbios de migração neuronal, calcificações intracranianas, entre outros, incluindo grave atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. Além do sistema nervoso central, o acometimento do sistema geniturinário também é muito frequente na SZC, especialmente sobre as gônadas. A persistência do ZIKV no sêmen de homens adultos mesmo 180 dias após a infecção^{6,7} corrobora este fato, assim como importantes achados de

hipofertilidade, diminuição da produção hormonal de testosterona e atrofia ou desarranjo estrutural testiculares encontrados em estudos com murinos^{8,9}.

A não descida dos testículos de sua posição intrabdominal até o saco escrotal, ou sua descida incompleta, chamada criptorquidia, é uma condição que pode afetar de 1 até 9% das crianças^{10,11}, e pode acarretar futuramente hipofertilidade e neoplasias testiculares. Difere da criptorquidia o testículo ectópico, que não se localiza em nenhum local do trajeto normal da descida testicular. Ambas as condições foram associadas à atrofia testicular.

Neste contexto, este estudo objetivou descrever localização e volume testiculares de meninos entre dois (02) e três (03) anos de idade portadores da SZC, acompanhados no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, através da ultrassonografia do saco escrotal, para quantificar a frequência de criptorquidia ou atrofia testicular nesse grupo de pacientes.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal e descritivo. Foram selecionadas crianças entre 2 e 3 anos, do sexo masculino, nascidas no interior do Estado de Sergipe, Brasil, com peso ao nascimento maior que 2500 gramas e com perímetro cefálico menor que 32 cm, após a epidemia de infecção pelo vírus Zika ocorrida em 2015. Essas crianças são acompanhadas no Ambulatório de Microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. As mães dos meninos selecionados resultaram nos testes séricos imunológicos títulos de IgG para o ZIKV positivos, negaram uso de drogas ilícitas e lícitas durante a gestação e nenhuma delas declarou consanguinidade com o pai da criança. As crianças obtiveram testes para outras TORCHs negativos. Os resultados das ultrassonografias, que tiveram como papel principal a classificação dos testículos em tópicos, ectópicos ou no canal inguinal, estimação do volume testicular e presença ou não de atrofia testicular, foram tabelados no Microsoft Excel[®] para análise estatística.

Foram excluídas da amostra populacional desta pesquisa crianças com baixo peso ao nascer (menos de 2500g) ou que apresentavam processo patológico testicular prévio que poderia explicar alterações eventualmente obtidas no exame ultrassonográfico, como processos infecciosos e neoplasias testiculares e endocrinopatias.

Este trabalho é parte de um estudo maior, conduzido no mesmo cenário (Ambulatório de Microcefalia da Universidade Federal de Sergipe) sob a orientação da Prof^a. Dr^a Adriana Barbosa de Lima Fonseca, intitulado “Investigação de Danos Testiculares em Crianças com Microcefalia Infectadas por ZIKV na Gestação”. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de

Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe através de parecer consubstanciado emitido no 17 de Setembro de 2018 sob o número 2.898.028 e número de CAAE 92208218.2.0000.5546.

Resultados

Os resultados obtidos a partir dos laudos de ultrassonografias foram os explicitados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados das ultrassonografias de saco escrotal da população estudada.

Variável	N	Valor relativo (%)
Criptorquidia		
Bilateral	8	37
Unilateral	1	4
Ausente	13	59
Local dos testículos		
Canal inguinal (ambos)	8	37
Canal inguinal à direita	1	4
Testículos tópicos (ambos)	13	59
Volume testicular médio (em mL)		
À esquerda	0,49	-
À direita	0,55	-
Média geral	0,52	-
Atrofia testicular		
Bilateral	13	59
Unilateral	3	14
Ausente	6	27
N total	22	100

Discussão

Os testículos têm como funções principais a espermatogênese e a síntese de hormônios sexuais nos homens, desempenhando esse papel, respectivamente, através das células de Sertoli e de Leydig. Histologicamente, esses dois tipos diferentes de células agrupam-se em compartimentos funcionais no testículo; o interstício, produtor de hormônios e rico em células de Leydig, e os túbulos seminíferos, região onde se dá a espermatogênese pelas células de

Sertoli. A barreira hematotesticular funciona como um isolante imunológico do testículo, onde há células de conteúdo gênico *n* que realizaram meiose, as espermagônias, que seriam destruídos pelo sistema imunológico humano, estivessem expostas de forma irrestrita à penetração de fatores humorais e celulares de defesa.

O ZIKV mostrou grande tropismo para a colonização da região testicular em murinos e em seres humanos^{6,7,8,9}. De fato, em dois estudos com camundongos, mesmo após erradicação do ZIKV da corrente sanguínea, ele permanecia em altos títulos nos tecidos testiculares daqueles sujeitos^{8,9}. O dano testicular permanente com consequente hipofertilidade foi demonstrado quando verificou-se a manutenção da atrofia testicular mesmo após eliminação do vírus nessas áreas⁹.

Os resultados obtidos no nosso estudo permitem notar a elevada taxa de atrofia testicular que acometeu a população em questão (73%, incluindo atrofias bilaterais ou unilaterais). É importante destacar também que embora a prevalência de criptorquidia (41%, incluindo criptorquidias bilaterais e unilaterais) tenha sido muito superior às taxas descritas em literatura científica, que atingem cifras iguais a 9% em alguns estudos¹¹, há uma diferença percentual expressiva entre a quantidade de testículos criptorquídicos e a presença de atrofia testicular (sendo muitos desses últimos, inclusive, testículos tópicos), embora, pela natureza descritiva deste trabalho, não possa ser inferida uma relação de causalidade entre esses fatores.

Comparando os valores das médias dos volumes testiculares obtidos no nosso trabalho com o que há descrito na literatura é possível perceber uma importante diminuição do volume na nossa população. O trabalho de indexação de volumes testiculares mais conhecido foi conduzido por Prader et al. (1974)¹² e tem seus resultados reproduzidos na Tabela 2, adaptada, que segue abaixo:

Tabela 2: Volumes testiculares médios (em mL) por grupo etário.

Idade	Volume (mL)
Abaixo de 1 ano	0,6
1-2 anos	0,7
3-8 anos	0,8
9-10 anos	0,9
11 anos	1,5
12 anos	2,0
13 anos	5,0
14 anos	8,0
15 anos	12
16 anos	13
17 anos	15
18-25 anos	16-20

Adaptada de Zachman M, Prader A, Kind HP et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv. Pediatric Acta*. 1974 Apr; 29(1):61-72¹².

Na tabela acima vemos que o volume testicular médio esperado para uma criança com 2 a 3 anos de idade, faixa etária que compreende os nossos sujeitos, estaria entre 0,7-0,8mL, enquanto o volume testicular médio dos meninos com SZC por nós obtido foi 0,52mL.

Embora a relação de causalidade entre a SZC e a atrofia testicular não possa ser estabelecida aqui, ressaltamos que os meninos neste estudo não possuem outros fatores que expliquem a elevada incidência de atrofia testicular mesmo em tecidos tópicos em saco escrotal. Relembramos também que o trofismo do ZIKV pelos testículos de humanos e murinos vem sendo descrito em diversas publicações científicas, algumas delas já abordadas anteriormente neste estudo.

O volume testicular é um indicador fiel da espermatogênese e da fertilidade, assim como o é o nível sérico de testosterona¹⁰. A utilização da ultrassonografia de saco escrotal como instrumento de estimação de volume testicular e de outros parâmetros, como alterações ecotexturais e outras alterações ultrassonográficas está bem sedimentada na literatura^{11,13,14} com algumas ressalvas quanto à determinação da localização dos testículos, principalmente quando estes não são tópicos em saco escrotal. É possível, portanto, aventar a hipótese de que os meninos avaliados neste estudo evoluam ao longo do tempo, e possivelmente para o resto da vida, com hipofertilidade, hipofunção testicular hormonal e atrofia testicular permanentes, pela diminuição do seu volume testicular. Esta hipótese ganha força quando lembramos que a

embriopatia é atuante em momento de fundamental importância para o crescimento e o desenvolvimento normais, tanto intra como extrauterinos, que é a fase da organogênese fetal.

Este estudo apresenta como principal limitação a impossibilidade de estabelecer-se uma relação de causa e efeito entre a SZC e a atrofia testicular observada nos sujeitos avaliados. Possui como mérito o papel de descrever a grave atrofia testicular e altas prevalências de criptorquidia apresentadas pelos meninos nascidos com SZC, portadores de uma embriopatia multissistêmica grave e com severo comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor. São necessários novos estudos que avaliem uma possível relação de causalidade para as repercussões no sistema geniturinário com a SZC, assim como estudos prospectivos, de coorte, que avaliem a evolução do volume e função testiculares ao longo do tempo e do crescimento e desenvolvimento nessas crianças. A Síndrome da Zika Congênita é uma doença extremamente recente e com consequências até então insuspeitas, consistindo em rico terreno para a pesquisa e o ensino científicos.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr^a. Adriana Barbosa de Lima Fonseca, e à Universidade Federal de Sergipe.

Referências

1. Alvarado MG, Schwartz DA, Hyg MS. Zika virus infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health. Arch Patol Lab Med 2017 Jan;141:26-32.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Centro de Informações estratégicas em vigilância em saúde. Boletim epidemiológico: Situação epidemiológica pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. v.49. 10p.
3. Sharma A, Lal SK. Zika virus: Transmission, Detection, Control and Prevention. Front Microbiol 2017 Feb;8(110):1-14.
4. Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern?. J Chin Med Assoc 2016 Feb;79:174-178.
5. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krokovsky L, Rocha SWS, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. Emerg Microbes Infect 2017 Aug;6:1-11.
6. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in Body Fluids – Preliminary Report. N Engl J Med 2017 Feb;17:1-9.
7. Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. Euro Surveill 2016 Aug;21(32):1-4.
8. Sheng ZY, Gao N, Wang ZY, Cui XY, Zhou D, Fan DY, et al. Sertoli Cells are Suscetible to ZIKV Infection in Mouse Testis. Front Microbiol 2017 Jun;7(272):1-13.
9. Uraki R, Hwang J, Jurado KA, Householder S, Yockey LJ, Hastings AK, et al. Zika virus causes testicular atrophy. Sci Adv 2017 Feb;3:1-6.
10. Varela-Cives R, Méndez-Gallart R, Estevez-Martínez E, Rodríguez-Barca P, Bautista-Casasnovas A, Pombo-Arias M, et al. A cross-sectional study cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. Int Braz J Urol 2015 Feb;41(1):57-66.
11. Jedrzejewski G, Wieczorek AP, Osemlak P, Nachulewicz P. The role of ultrasound in the management of undescended testes before and after orchidopexy – an update. Med J 2016 Nov;95(51):1-5.

12. Zachman M, Prader A, Kind HP et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv. Pediatric Acta*. 1974 Apr;29(1):61-72.
13. Shoukry M, Pojak K, Choudhry MS. Cryptorchidism and the value of ultrasonography. *Ann R Coll Surg Engl* 2015 Sep;97:56-58.
14. Ammar P, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol* 2012 Mar;85:59-68.

3 REFERÊNCIAS

1. Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern?. J Chin Med Assoc 2016 Feb;79:174-178.
2. Sharma A, Lal SK. Zika virus: Transmission, Detection, Control and Prevention. Front Microbiol 2017 Feb;8(110):1-14.
3. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krokovsky L, Rocha SWS, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. Emerg Microbes Infect 2017 Aug;6:1-11.
4. Alvarado MG, Schwartz DA, Hyg MS. Zika virus infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health. Arch Patol Lab Med 2017 Jan;141:26-32.
5. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet 2016 Jun;16:1-7.
6. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in Body Fluids – Preliminary Report. N Engl J Med 2017 Feb;379(13):1-9.
7. Nicastri E, Castilletti C, Liuzzi G, Iannetta M, Capobianchi MR, Ippolito G. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. Euro Surveill 2016 Aug;21(32):1-4.
8. Sheng ZY, Gao N, Wang ZY, Cui XY, Zhou D, Fan DY, et al. Sertoli Cells are Suscetible to ZIKV Infection in Mouse Testis. Front Microbiol 2017 Jun;7(272):1-13.
9. Uraki R, Hwang J, Jurado KA, Householder S, Yockey LJ, Hastings AK, et al. Zika virus causes testicular atrophy. Sci Adv 2017 Feb;3:1-6.
10. Varela-Cives R, Méndez-Gallart R, Estevez-Martínez E, Rodríguez-Barca P, Bautista-Casasnovas A, Pombo-Arias M, et al. A cross-sectional study cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. Int Braz J Urol 2015 Feb;41(1):57-66.
11. Shoukry M, Pojak K, Choudhry MS. Cryptorchidism and the value of ultrasonography. Ann R Coll Surg Engl 2015 Sep;97:56-58.
12. Jedrzejewski G, Wieczorek AP, Osemlak P, Nachulewicz P. The role of ultrasound in the management of undescended testes before and after orchidopexy – an update. Med J 2016 Nov;95(51):1-5.
13. Ammar P, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. Br J Radiol 2012 Mar;85:59-68.

ANEXO A – NORMAS DA REVISTA

Título: Conciso e informativo, evitando termos supérfluos, abreviaturas e a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado

Título abreviado: Para constar no topo das páginas, máximo de 50 caracteres, contando os espaços

Autores:

1. Nome completo de todos os autores e a titulação mais importante.
2. Informar a afiliação de todos os autores.
3. Informar a instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE, Cidade, País.
4. Endereço eletrônico de cada autor.
5. Informar o currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq.
6. Informar o número de registro do ORCID de todos os autores (obrigatório a partir de janeiro de 2019).
7. A contribuição específica de cada autor para o estudo.

Conflito de interesse: escrever “nada a declarar” ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo.

Autor para correspondência: nome, endereço, telefone e endereço eletrônico

Fonte financiadora: instituições ou fornecedores de equipamento e materiais, quando for o caso.

Contagem total das palavras do texto: Artigos originais não podem exceder 3.000 palavras e artigos de revisão não podem exceder 6.000 palavras, excluindo resumo, agradecimentos, referências, tabelas e legendas das figuras.

Contagem total das palavras do resumo: Não exceder 250 palavras

Número de tabelas e figuras: Para artigos originais, o número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que 4.

Author agreement (na submissão, enviar separadamente):

Local e data

Título do manuscrito:

Os autores do artigo acima asseguram que:

- a) O artigo é original.
- b) Nunca foi publicado e não será publicado em outra revista.
- c) Todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica.
- d) Todos os autores leram e aprovaram a versão final.
- e) Não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo.
- f) Todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito.
- g) Reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais quando o artigo for publicado.

Nome dos autores.

Resumo:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras, evitando o uso de abreviaturas e palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo.

Resumo para artigos originais:

Objetivo: Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

Método: Informar sobre delineamento do estudo (randomizado, cego, prospectivo, etc.), contexto ou local (nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), pacientes ou participantes (critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), intervenções (características essenciais, incluindo métodos e duração) e critérios de mensuração do desfecho.

Resultados: Informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística dos achados.

Conclusões: Apresentar apenas as apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

Palavras-chave: Três a seis: Palavra-chave 1; Palavra-chave 2; Palavra-chave 3.

Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Resumo para artigos de revisão:

O resumo deve ter no máximo 250 palavras, evitando o uso de abreviaturas e palavras que identifiquem a instituição ou cidade onde foi feito o artigo.

Objetivo: Explicar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

Fontes dos dados: Descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

Síntese dos dados: Informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

Conclusões: Apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações ao escopo do assunto em revisão.

Palavras-chave: Três a seis: Palavra-chave 1; Palavra-chave 2; Palavra-chave 3.

Utilize termos do Medical Subject Headings (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>.

Texto para artigos originais

Introdução

Sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos

Descreve a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a declaração de que todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde

Resultados

Devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto.

Discussão

Deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já publicados, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados, suas limitações e a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão como parágrafo final.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Texto para artigos de revisão

Introdução

O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica.

Coleta e síntese dos dados

Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe.

Conclusões

A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

Agradecimentos

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

Referências

Artigos originais devem conter não mais de 30 referências. Para artigos de revisão, as referências devem ser atuais e em número mínimo de 30. Devem ser numeradas segundo a ordem de aparecimento no texto, identificadas por algarismos arábicos sobrescritos. Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; devem ser seguidas pela observação “observação não publicada” ou “comunicação pessoal” entre parênteses no corpo do artigo. As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, também conhecido como o estilo Uniform Requirements. Os autores devem consultar Citing Medicine, The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>), para informações sobre os formatos recomendados. Para informações mais detalhadas, consulte os “Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas”, disponível em <http://www.icmje.org/>.

Artigos em periódicos:

Até seis autores:

1. Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.

Mais de seis autores:

2. Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.

Organização como autor:

3. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97:329-38.

Sem autor:

4. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.

Artigos com publicação eletrônica ainda sem publicação impressa:

5. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

Livros:

6. Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

Trabalhos acadêmicos:

7. Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

CD-ROM:

8. Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Homepage/website:

9. R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

Documentos do Ministério da Saúde: 10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde: cuidados gerais. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. v. 1. 192p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

Apresentação de trabalho:

11. Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology

Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

Tabela 1 Título^a.

Col. 1	Col. 2	Col. 3	Col. 4
Linha 1	000	000	000
Linha 2	000	000	000
Total			

^a Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas com letras sobrescritas em ordem alfabética.

Col., Coluna.

Figura 1 Título^a.



^a Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive as abreviaturas utilizadas.

Col., Coluna.

Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; no caso de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto e branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores.

ANEXO B – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

UFS – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE DANOS TESTICULARES EM CRIANÇAS COM MICROCEFALIA INFECTADAS POR ZIKV NA GESTAÇÃO

Pesquisador: ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA

ÁREA TEMÁTICA:

Versão: 2

CAAE: 92208218.2.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.898.028

APRESENTAÇÃO DO PROJETO:

Projeto pretende estudar as seguintes hipóteses: • Os testículos das crianças nascidas com microcefalia e infectadas por ZIKV durante a gestação apresentam alterações clínicas compatíveis com atrofia testicular? • A dosagem de hormônios testiculares tais como hormônio anti-Mulleriano e dihidrotestosterona (DHT) estão alterados nas crianças nascidas com microcefalia e infectadas por ZIKV durante a gestação? • As crianças com alterações testiculares clínicas apresentam atrofia testicular confirmada histologicamente? • A atrofia testicular nessas crianças está associada com níveis aumentados de citocinas inflamatórias? • A atrofia testicular nessas crianças está associada com níveis reduzidos de proteínas de adesão celular?

OBJETIVO DA PESQUISA:

• Investigar a ocorrência de criptorquidia e atrofia testicular em meninos nascidos com microcefalia e infectados por ZIKV durante a gestação acompanhados no Ambulatório de Microcefalia da Universidade Federal de Sergipe, através de critérios clínicos e ultrassonográficos.

Objetivo Secundário:

Realizar avaliação da morfologia testicular em lactentes com diagnóstico de Síndrome da infecção congênita pelo ZIKV em relação aos seguintes aspectos: localização, volume, simetria e presença de anormalidades teciduais• Verificar por meio de exames de sangue os níveis de hormônios produzidos pelos testículos;• Verificar nos meninos com alterações testiculares se há modificações morfológicas teciduais testiculares, por meio de biópsias incisionais. • Verificar a expressão de genes e proteínas de adesão e de citocinas inflamatórias nos testículos biopsiados. • Analisar através do teste RT-PCR a presença dos vírus circulantes nos pacientes para confirmação da Síndrome Congênita por Zika vírus. • Realizar estudos para avaliar e acompanhar a evolução da presença de biomarcadores séricos relacionados à resposta imune e associar à quantificação do ZIKV nos plasmas e à apresentação clínica e complicações da doença. • Comparar os meninos acometidos por microcefalia secundária à síndrome congênita por ZIKV com diagnóstico de criptorquidia e/ou atrofia testicular e meninos controles saudáveis quanto às concentrações séricas dos hormônios antiMulleriano (HAM) e dihidrotestoterona (DHT).

AVALIAÇÃO DOS RISCOS E BENEFÍCIOS:

Riscos:

A avaliação testicular ao exame físico é um procedimento indolor que faz parte da rotina médica e executada mediante palpação local. A ultrassografia de bolsa escrotal é um exame não invasivo, indolor, que pode provocar discreto desconforto local. A biópsia testicular é um procedimento invasivo de pequeno porte e de execução simples. Por ser procedimento invasivo, há possibilidade de infecção local e sangramento podendo acarretar em atrofia testicular. Entretanto até o momento não foram relatadas complicações cirúrgicas durante o procedimento ou efeitos a longo prazo. Vale ressaltar que a biópsia testicular é considerada válida em meninos pré-púberes sob condições precisas como por exemplo risco de malignidade, avaliação de fertilidade potencial e preservação da fertilidade (Faure et al, 2016). A coleta de sangue venoso periférico é um procedimento de rotina, pouco doloroso, e será realizado pela médica

pediatra integrante dessa pesquisa.

Benefícios:

- Contribuir para melhor compreensão dos desfechos de saúde nas crianças infectadas por ZIKV durante a gestação.
- Contribuir para um melhor atendimento clínico desses pacientes.
- Ampliar as estratégias de prevenção de saúde nesses pacientes.
- Contribuir para o desenvolvimento de estudos futuros que possam compreender os mecanismos envolvidos na infecção da barreira hematotesticular.

COMENTÁRIOS E CONSIDERAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Trata-se de um estudo observacional prospectivo, com amostra de conveniência, conduzido através da aplicação de formulário (apêndice 1) e utilização de dados secundários registrados em prontuários médicos dos Ambulatórios de Microcefalia e Pediatria Geral do HU-UFS, exame clínico, realização de ultrassonografia de bolsa escrotal por médico radiologista do Setor de Métodos Gráficos do Hospital Universitário de Aracaju, coleta de sangue venoso periférico e realização de biópsia testicular. A consulta aos prontuários médicos como também a aplicação de formulários aos pais e/ou responsáveis dos meninos selecionados tem como objetivo averiguar informações acerca do período pré-natal e pós-parto, consanguinidade dos pais, além de resultado de sorologias para identificação de possíveis infecções congênitas.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS TERMOS DE APRESENTAÇÃO OBRIGATÓRIA:

Termos apresentados.

CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES:

Não se aplicam.

CONSIDERAÇÕES FINAIS A CRITÉRIO DO CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Document o	Arquivo	Postagem	Aut or	Situaçã o
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_D O_P ROJETO_1144350.pdf	02/08/2018 14:18:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_.pdf	02/08/2018 14:17:39	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_.pdf	02/08/2018 14:17:01	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.pdf	02/08/2018 14:16:32	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
Outros	Formulario.docx	23/06/2018 20:28:43	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaopesquisadores.pdf	23/06/2018 20:23:25	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	23/06/2018 20:20:28	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.docx	23/06/2018 20:20:00	ADRIANA BARBOSA DE LIMA FONSECA	Aceito

•

SITUAÇÃO DO PARECER:

Aprovado

NECESSITA APRECIÇÃO DA CONEP:

Não

ARACAJU, 17 de Setembro de 2018

**ASSINAD
O POR:**

**Anita
Hermínia
Oliveira Souza
(Coordenador)**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO

YURI ROCHA DOS SANTOS FONTES

AVALIAÇÃO TESTICULAR EM LACTENTES COM SÍNDROME DA
INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA

LAGARTO – SE

2019